Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Greeff)

Untersuchungen des Einflusses von Triamteren und p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester auf das Aktionspotential isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens unter Verwendung eines elektronischen Zeitmessers zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rüdiger Obels
aus Ratingen

1981
1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0154

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Greeff)

Untersuchungen des Einflusses von Triamteren und p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester auf das Aktionspotential isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens unter Verwendung eines elektronischen Zeitmessers zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rüdiger Obels
aus Ratingen
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. G.Arnold

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr.Dr. U.Borchard
Korreferent
gez.: Prof. Dr. J.O.Arndt

Untersuchungen des Einflusses von Triamteren und p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester auf das Aktionspotential isolierter Herzpräparate des Meerschweinchens unter Verwendung eines elektronischen Zeitmessers zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Methodik

2.1 Versuchsbeschreibung

2.2 Messung der Aktionspotentialdauer

2.3 Lösungen

2.4 Statistische Methoden

3. Ergebnisse

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Zur Kennzeichnung von Änderungen des Aktionspotentials können neben der Verwendung von Absolutwerten, wie zum Beispiel der Gesamtamplitude in mV oder der Gesamtbreite in ms, auch relativierte Meßwerte wie die Zeit vom Beginn des Aktionspotentials bis zur 30% bzw. 90% Repolarisation, verwendet werden. Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die in der Literatur beschriebenen Geräte zur Meßung der Breite des Aktionspotentials (4,8,10,13) zu vereinfachen und an eine vorhandene Versuchsanordnung zu adaptieren. Das elektronische Meßgerät sollte folgende Bedingungen erfüllen :

1. Zur Ausblendung des Reizartefaktes wird kein externer Delay Impuls verwendet, um den Meßvorgang zu vereinfachen. Die Ansteuerung des Meßvorgangs sollte durch die Anstiegsflanken des Aktionspotentials erfolgen, um Störfaktoren durch den Reizartefakt auszuschalten.
2. Die Gleichspannungskomponenten am Eingang der Komparatorschaltung, hervorgerufen durch die Meß- und Bezugselektrode sowie der vorgeschalteten Verstärker dürfen keinen Einfluß auf die Gleichspannungslage des Schaltpegels haben.

Mittels des elektronischen Zeitmessers zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer sollte untersucht werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Einfluß des Diuretikums Triamteren und dessen Phase-II-Metaboliten (Abb. 1) p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester auf das Aktionspotential isolierter Herzpräparate des reserpinisierten bzw. nicht reserpinisierten Meerschweinchens besteht.

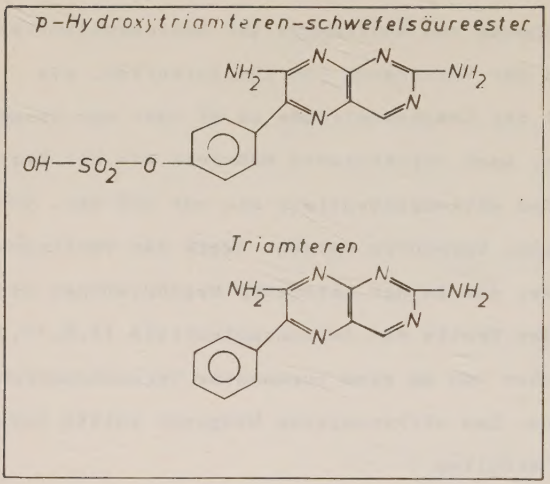

Abb. 1 Strukturformeln von p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester (OH-TA-Ester) MG: 349,3 und Triamteren (TA) MG: 253

2. Methodik

2.1 Versuchsbeschreibung

Die Versuche wurden an isolierten rechtsventrikulären Papillarmuskeln und linken Vorhöfen von Meerschweinchen mit 250-450 g Körpergewicht durchgeführt. Die Reserpinvorbehandlung erfolgte 48 und 24 Stunden vor dem Versuch mit je 2 mg Reserpin (Serpasil^{R}, Ciba-Geigy GmbH, Wehr Baden) pro kg Körpergewicht i.m..

Den durch Nackenschlag getöteten und aus den Karotiden entbluteten Tieren wurden die Herzen entnommen und in eine 31° C warme, mit Carbogen (5% CO_2, 95% O_2) begaste Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die freipräparierten Papillarmuskeln (Durchmesser kleiner als 1 mm) und Vorhöfe wurden in der Versuchsapparatur fixiert (Abb. 2).

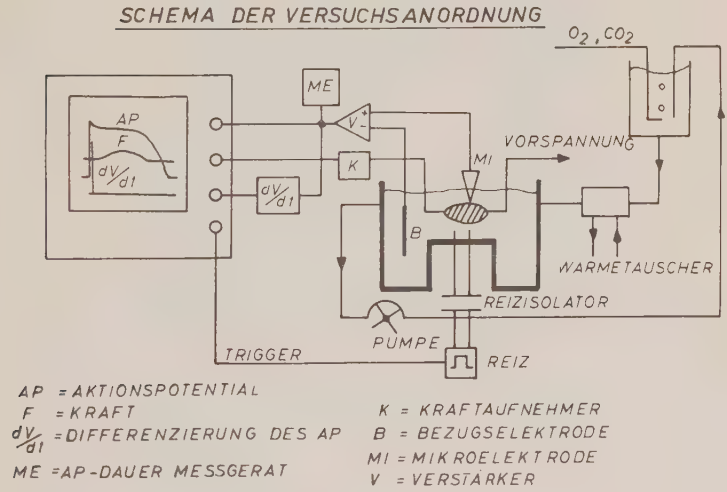

Abb. 2 Schema der Versuchsanordnung

Die mechanische Vorspannung betrug für die Papillarmuskel 5 mN und für die Vorhöfe 10 mN und wurde während des Versuches konstant gehalten.

Die isometrische Kraftmessung erfolgte mit einem Statham Element UC-2, dessen Signale nach Vorverstärkung mit einem Kraftverstärker (ifd DCB-4B Mescher) auf einem Direktschreiber (Hellige, Typ Recomed) registriert wurde. Das auf 31° C erwärmte Inkubationsmedium wurde mit Carbogen permanent durchströmt, so daß ein pH Wert von 7,4 resultierte. Die Badlösung hatte folgende Zusammensetzung in mmol/l

NaCl	118,0
KCl	4,7
$MgSO_4$	1,19
$NaHCO_3$	24,9
NaH_2PO_4	1,18
Glukose	10,1
$CaCl_2$	1,25

Die 20% überschwellige Stimulation erfolgte mit Rechteckimpulsen von 0,5 ms Dauer und einer Frquenz von 1Hz, die von einem Impulsgenerator (Digitimer D 4030) erzeugt und über eine Reizisoliereinheit (Modell 850 A, WP-Instruments) geleitet wurden. Ruhe- und Aktionspotentiale wurden durch Punktion mit Glasmikroelektroden, gefüllt mit 3 mol/l KCl (Innenwiderstand 10-30 MΩ), abgeleitet und nach Verstärkung (Modell 750 WP-Instruments) synchron mit der isometrischen Kraft auf dem digitalen Speicheroszillografen (Nicolet Typ 2090-III) registriert, auf Floppy discs gespeichert und zur Dokumentation mit einer Polaroidkamera (Tektronix C5-B) fotografiert.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials wurde mit Hilfe eines Differenzierverstärkers (ifd Mescher, Grenzfrequenz 10 kHz) gemessen. Alternativ wurden die Signale auf einem Speicheroszillografen (Tektronix 5103) dargestellt.

2.2 Messung der Aktionspotentialdauer bei 30% oder 90% Repolarisation

Das zu analysierende Signal, das aus dem Reizartefakt RA und dem Aktionspotential AP bestand, wurde über einen Hochpaß mit der Grenzfrequenz von ca. 1 kHz geleitet, der die Gleichspannungskomponenten wegfilterte. Diese Grenzfrequenz ergibt sich nach Tietze und Schenk (15) aus der Kombination des 2 µF kondensators mit dem 300 kΩWiderstand, dem der aus dem Datenblatt (Intersiel Analog Produkts Catalog Vol. 1) entnommene Eingangswiderstand von 1 MΩ des nicht invertierenden Eingangs des als Komparator geschalteten Operationsverstärkers UA 741 CP parallel geschaltet wurde.
In dem als Komparator geschalteten Operationsverstärker wurde das Signal mit einer Gleichspannung, eingestellt durch das Potentiometer P (Abb. 3), die zum Beispiel einer 30% Repolarisation entsprach, verglichen.

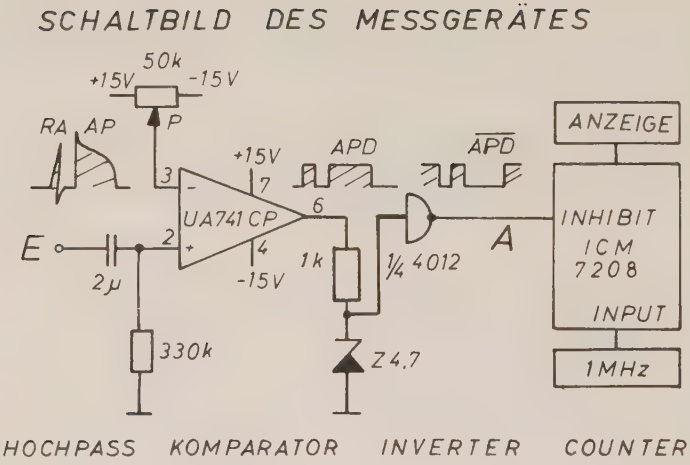

Abb. 3 Schaltbild des elektronischen Meßgerätes zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer (APD)
AP = Aktionspotential RA = Reizartefakt
Inhibit = inhibierender Eingang des Counters
Es wurden die elektronischen Bausteine UA 741 CP (Firma Intersiel) und 4012 (Firma Texas) sowie der Counter 7208 (Firma SE Spezial Elektronik KG) verwendet.

Der Eichvorgang (Abb. 4) zur Ermittlung des Gleichspannungspegels erfolgte vor Gabe der zu untersuchenden Substanz, indem der Punkt A des Meßgerätes mit einem Kanal des Oszillografen verbunden, und danach der Gleichspannungspegel eingestellt wurde, der 30% oder 90% Repolarisation entsprach.

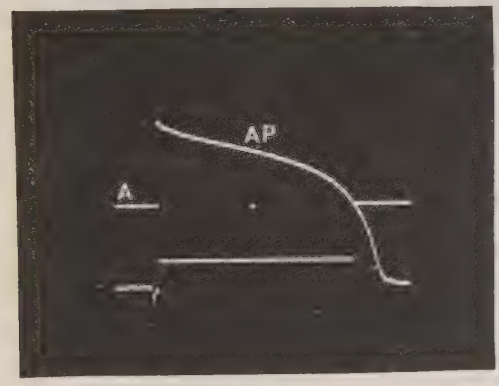

Abb. 4 Darstellung des Eichvorgangs bei einer 50% Repolarisation des Aktionspotentials (AP)
A = Potential am Ausgang des Meßgerätes

Das durch die Zenerdiode Z an den Eingang des als Inverter geschalteten NAND-Gatters 4012 angepaßte Ausgangssignal des Operationsverstärkers UA 741 CP diente nach der Invertierung zur Steuerung des Counters 7208 von Spezial Elektronik (3).

Da der als Komparator geschaltete Operationsverstärker UA 741 CP und das als Inverter geschaltete NAND-Gatter 4012 einem elektrischen Schaltvorgang nicht beliebig schnell folgen konnte, entstand ein Zeitfehler (1,2) von je 50 µs für die Anstiegs- und Abfallflanke des Signals (Abb. 5).

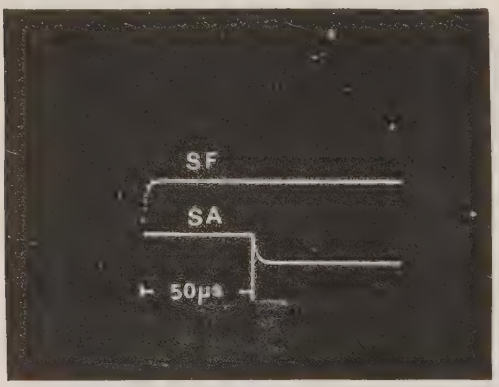

Abb. 5 Zeitfehler von ca. 50 µs zwischen dem Potentialsprung (SF) am Eingang E und der Sprungantwort (SA) am Ausgang A des Meßgerätes

2.3 Lösungen

Die zu untersuchenden Substanzen wurden kumulativ in den Endkonzentrationen von 25 µmol/l bis 400 µmol/l zur Einwirkung gebracht.
Zur Herstellung der Triamterenlösung wurde zu 100 mg Triamteren (Jatropur^{R}, Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt) 1ml 8,5% Milchsäure als Lösungsvermittler gegeben und die Substanz 10 min lang bei 60° C mit Magnetrührer gerührt. Danach wurden tropfenweise 19 ml 65° C warmes Aqua bidest hinzugegeben. Es entstand eine klare gelbliche Lösung, die bei 60° C im Wärmeschrank aufbewahrt wurde.
Zur Herstellung der OH-TA-Ester-Lösung wurden 13,8 mg der Substanz (Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt) in 1ml 0,1 n NaOH gelöst, mit 0,1 n HCl neutralisiert und mit Aqua bidest auf 2 ml aufgefüllt.

2.4 Statistische Methoden

Die Angabe der Messwerte erfolgte als Mittelwert ± mittlerer Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).
Signifikante ($2p < 0,05$) Unterschiede wurden nach dem t-Test von Student für paarige und unpaarige Beobachtungen ermittelt. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, daß Signifikanzaussagen für die geringe Zahl verwendbarer elektrophysiologischer Untersuchungen, in denen ein intrazellulärer Einstich in derselben Zelle während des gesammten Versuches (4-6 Stunden) gewährleistet war, eine nur geringe Aussagekraft haben.

3. Ergebnisse

Die Untersuchungen mit Triamteren und p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester wurden an isolierten Papillarmuskeln und linken Vorhöfen von Meerschweinchen durchgeführt. Vor und nach der Zugabe von Triamteren oder p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester im Konzentrationsbereich von 25 bis 400 µmol/l erfolgte die Registrierung des Aktionspotentials, der isometrischen Kraft und der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials.

Triamteren

In Vorversuchen wurde gezeigt, daß die zugesetzte Menge von 1 ml 8,5% Milchsäure als Lösungsvermittler keinen Einfluß auf das Aktionspotential, die isometrische Kraft und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials hatte.
Triamteren führte bei den Konzentrationen 50, 150 und 200 µmol/l nur am nicht reserpinisierten Papillarmuskel zu einer signifikanten Zunahme der Kontraktionskraft (Abb. 6). 200 µmol/l Triamteren bewirkten am reserpinisierten und nicht reserpinisierten Papillarmuskel eine signifikante Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation um ca. 20%. (Abb. 7). Der Unterschied in der Aktionspotentialverbreiterung zwischen reserpinisiertem und nicht

reserpinisiertem Papillarmuskel war nicht signifikant (Tab. 1).

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials am Papillarmuskel (Abb. 8) zeigte keine gerichtete Änderung und betrug 148,3 ± 20,2 V/s (n = 4) am reserpinisierten und 153,6 ± 19,4 V/s (n = 4) am nicht reserpinisierten Papillarmuskel. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Kontraktionskraft zwischen reserpinisiertem und nicht reserpinisiertem Meerschweinchenvorhof (Abb. 9).

Am linken Meerschweichenvorhof ohne Reserpinvorbehandlung führten 50 µmol/l Triamteren im Einzelversuch zu einer deutlichen Verbreiterung des Aktionspotentials (Abb. 10) um 85% bei 30% Repolarisation und 44% bei 90% Repolarisation. Beim reserpinisierten Vorhof betrug die Aktionspotentialverbreiterung 86% bei 30% Repolarisation und 48% bei 90% Repolarisation. Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials am Vorhof zeigte eine Änderung von 3,5% bei Reserpinisierung und 2% ohne Reserpinisierung gegenüber der Kontrolle.

p- Hydroxytriamterenschwefelsäureester

Tabelle 1 zeigt die signifikante Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation im Konzentrationsbereich von 25 bis 400 µmol/l p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester sowohl am Papillarmuskel reserpinisierter als auch nicht reserpinisierter

Meerschweinchen.

Ein signifikanter Unterschied in der Aktionspotentialverbreiterung bei 30% und 90% Repolarisation zwischen reserpinisierten und nicht reserpinisierten Papillarmuskeln bestand nicht (Tab. 1). Die deutlich größere Verbreiterung im Aktionspotential bei 30% und 90% Repolarisation durch Triamteren in den Konzentrationen 100 und 200 µmol/l war gegenüber p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester in den in Tab. 1 angegebenen Fällen signifikant.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials zeigte keine gerichtete Änderung (Abb. 8) und betrug 138,1 $\pm$ 26,1 V/s (n = 4) beim reserpinisierten und 155,3 $\pm$ 15,3 V/s (n = 4) beim nicht reserpinisierten Papillarmuskel.

Eine Änderung der Kontraktionskraft (Abb. 8) war im Gegensatz zu Triamteren, das eine positiv inotrope Wirkung zeigte, am Papillarmuskel nicht zu erkennen.

Bei 100 µmol/l p-Hydroxytriamterenschefelsäureester ergab sich am reserpinisierten Vorhof eine Aktionspotentialverbreiterung um 19% bei 30% Repolarisation bzw. 0% bei 90% Repolarisation und ohne Reserpinvorbehandlung 18% bei 30% Repolarisation bzw. 10% bei 90% Repolarisation (Abb. 11), die deutlich geringer war als unter 50 µmol/l Triamteren.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials am Vorhof zeigte eine Änderung von 20% bei Reserpinisierung und 8% ohne Reserpinisierung gegenüber der Kontrolle.

	OH-TA-Ester mit Reserpin		OH-TA-Ester ohne Reserpin	
Repolarisation	30%	90%	30%	90%
Kontrolle in ms	110,2 ± 8,4	202,4 ± 5,2	116,7 ± 9,1	199,0 ± 6,0
Konzentration in µmol/l				
25	103,2 ± 0,4*	103,6 ± 0,6*	105,8 ± 1,5*	103,6 ± 1,2*
50	107,3 ± 0,9*	106,5 ± 1,3*	108,3 ± 1,7*	105,5 ± 2,2
100	109,0 ± 0,9*	108,0 ± 0,9*	110,3 ± 3,0*	105,9 ± 1,3*
200	110,5 ± 1,0*	113,3 ± 2,0*	115,5 ± 3,1*	108,7 ± 1,2*
400	----- ---	----- ---	118,4 ± 2,6*	110,1 ± 0,9*

n.s.

n.s.

	Triamteren mit Reserpin		Triamteren ohne Reserpin	
Repolarisation	30%	90%	30%	90%
Kontrolle in ms	191,6 ±19,2	286,4 ±31,5	147,9 ±15,1	245,0 ±15,9
Konzentration in µmol/l				
25	----- ---	----- ---	110,5 ± 3,0*	113,9 ± 2,3*
50	110,8 ± 3,6	112,0 ± 3,7*	115,7 ± 4,7*	122,9 ± 2,8*
100	115,9 ± 6,0	122,8 ± 6,5*	120,2 ± 3,9*	126,7 ± 4,3*
200	120,7 ± 6,2*	120,6 ± 3,4*	----- ---	----- ---

n.s.

n.s.

ab. 1 Versuche an Papillarmuskeln ~~Reserpin-vorbehandelter~~ (mit Reserpin) und unvorbehandelter (ohne Reserpin) Meerschweinchen.
Veränderung der Aktionspotentialdauer bei 30% und 90% Repolarisation in % des Kontrollwertes, der in ms angegeben ist.
* = Vergleich mit der Kontrolle im gepaarten t-Test $2p<0,05$
Für alle Versuche betrug n=4
n.s. = nicht signifikant, Vergleich mit und ohne Reserpin im ungepaarten t-Test.
___ = signifikanter Unterschied im ungepaarten t-Test zwischen Triamteren und OH-TA-Ester

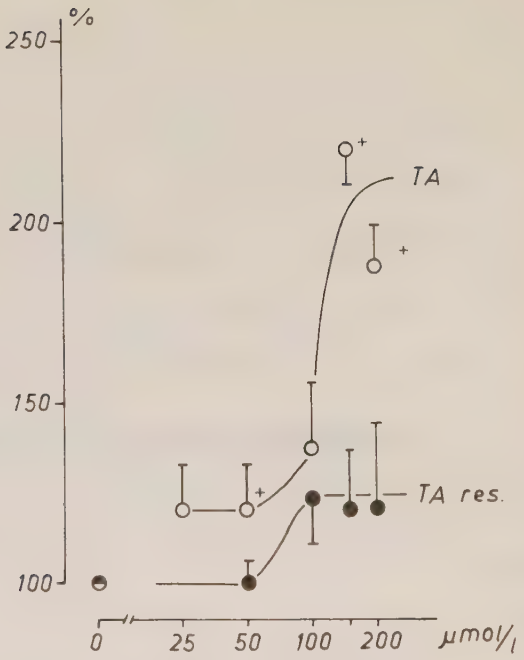

Abb. 6 Prozentuale Änderung der Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels unter Triamteren (TA) mit (res.) und ohne Reserpinvorbehandlung
+ = signifikanter Unterschied $2p < 0,05$ in der Kontraktionskraft mit und ohne Reserpinvorbehandlung

Kontrollkraft : TA $2,4 \pm 0,4$ mN n = 10
TA res. $2,3 \pm 0,6$ mN n = 6

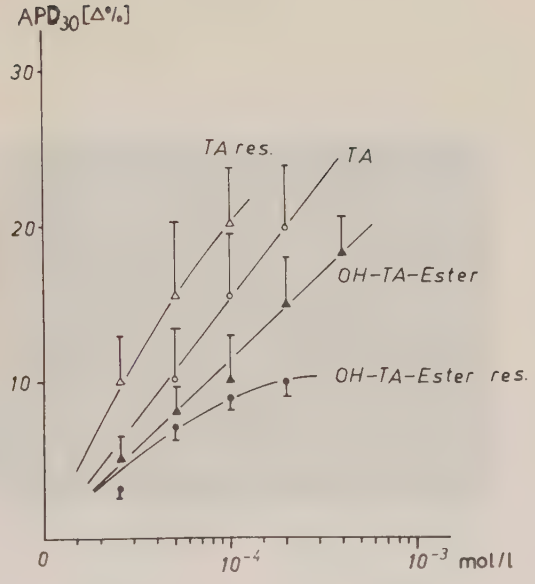

Abb. 7 Wirkung von Triamteren TA und seinem Phase II-Metaboliten OH-TA-Ester auf die Aktionspotentialdauer bei 30% Repolarisation (APD_{30}) am Meerschweinchen-papillarmuskel mit (res.) und ohne Reserpinvorbehandlung n = 4

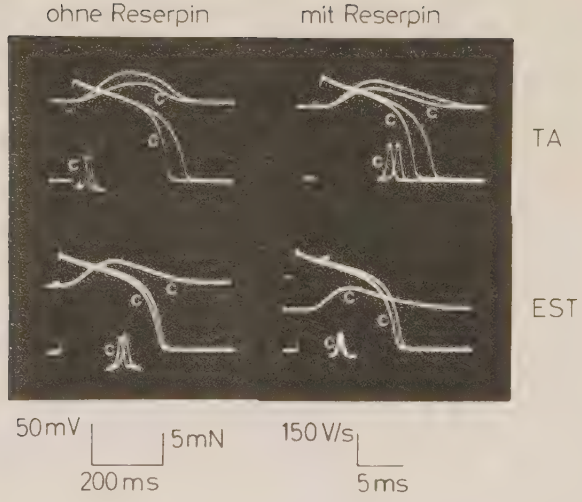

Abb. 8 Einfluß von Triamteren TA (100 µmol/l, 30min) und p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester EST (100 µmol/l, 30 min) auf das Aktionspotential, die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und die isometrische Kraft am Meerschweinchenpapillarmuskel
C = Kontrolle

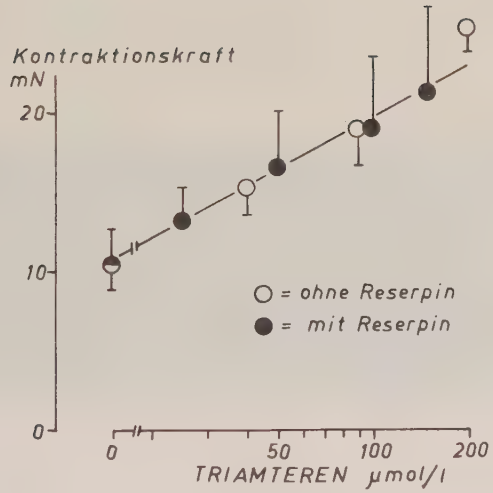

Abb. 9 Dosiswirkungskurve von Triamteren am linken Meerscheinchenvorhof

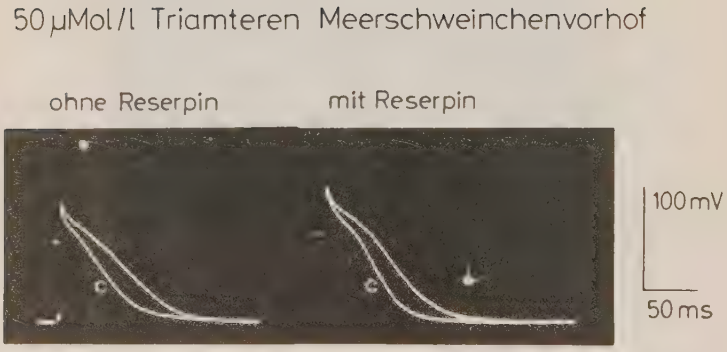

Abb. 10 Einfluß von 50 µmol/l Triamteren auf das Aktionspotential des linken Meerschweinchenvorhofs mit und ohne Reserpinvorbehandlung C = Kontrolle

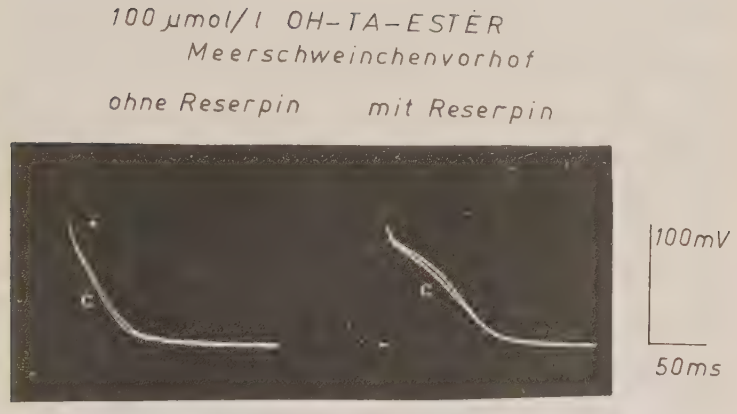

Abb. 11 Einfluß von 100 µmol/l p-Hydroxy-triamterenschwefelsäureester auf das Aktionspotential des linken Meerschweinchenvorhofs mit und ohne Reserpinvorbehandlung C = Kontrolle

4. Diskussion

Das neuentwickelte Meßgerät hat den Vorteil, daß die Bestimmung der Aktionspotentialdauer im Gegensatz zu dem von Meyrberg et al (13) beschriebene Gerät unabhängig von einem Oszillografen erfolgt und die Meßwerte digital angezeigt werden. Durch die Meß-und Bezugselektrode sowie der vorgeschalteten Verstärker entsteht eine dem Eingangsignal überlagerte Gleichspannungskomponente, die durch Verwendung eines Hochpasses eliminiert wurde. Auch Inui et al (8) und Lab und Child (10) benutzten für ihre Messungen einen modifizierten Hochpaß.Ein Nachteil des von uns konstruierten Gerätes ist die vor jedem Meßdurchgang durchzuführende Eichung. Außerdem wird kein äußerer Delay Impuls zur Ausblendung des Reizartefaktes, wie von Goovaerts et al (4) vorgeschlagen, benutzt.

Die Untersuchungen bestätigen die von Lüderitz und Naumann d' Alnoncourt (11) und Lüderitz et al. (12) gefundene signifikante Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation durch Triamteren am Meerschweinchenpapillarmuskel. Die signifikante Verbreiterung des Aktionspotentials in der Plateauphase könnte teilweise durch einen erhöhten Kalziumeinstrom in die Herzmuskelzelle zustande kommen, da auch eine Steigerung der Kontraktionskraft zu erkennen ist. Dagegen spricht die Beobachtung,daß

kein signifikanter Unterschied zwischen den Aktionspotentialparametern des reserpinisierten und nicht reserpinisierten Meerschweinchenpapillarmuskels besteht, obgleich nur Triamteren signifikant positiv inotrop wirkt.
Aus dem signifikant geringeren Anstieg der Kontraktionskraft bei $\geq$ 100 µmol/l Triamteren am reserpinisierten gegenüber dem nicht reserpinisierten Meerschweinchenpapillarmuskel, kann auf eine indirekte Katecholaminwirkung geschlossen werden, die auch von Güttler et al. (5) beschrieben wurde.

Die am Meerschweinchenpapillarmuskel gefundene signifikante Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation durch p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester steht zwar im Gegensatz zu der von Lüderitz et al. (12) gefundenen Verkürzung, bestätigt aber die Befunde von Knauf et al. (9), wonach Triamteren durch die Metabolisierung zu p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester bezüglich der diuretischen Wirkung nicht vollständig inaktiviert wird und qualitativ gleichartig wirkt wie Triamteren.Die Verbreiterung des Aktionspotentials ist allerdigs schwächer ausgeprägt als beim Triamteren.
Die isometrische Kraft am Meerschweinchenpapillarmuskel wird durch p-Hyroxytriamterenschwefelsäureester im Unterschied zu Triamteren nicht beeinflußt.

Die mit Triamteren am linken Meerschweinchenvorhof gewonnenen Ergebnisse bestätigen die Befunde von Greeff und Noack (6), daß zwischen der Kontraktionskraft des reserpinisierten und nicht reserpinisierten Vorhofs kein signifikanter Unterschied besteht. Am linken Vorhof ist wie beim Papillarmuskel eine deutliche Verbreiterung des Aktionspotentials zu beobachten, die in Übereinstimmung mit der positiv inotropen Wirkung als eine Erhöhung des Kalziumeinstroms gedeutet werden kann.

p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester führt am linken Meerschweinchenvohof im Vergleich zu Triamteren zu einer deutlich schwächeren Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Befunden von Greeff und Schumacher (7), daß der Ester eine signifikant geringere Erhöhung der isometrischen Kontraktionskraft des linken Vorhofs bewirkt. Für die Steigerung der Kontraktionskraft kommt nach Schumacher und Noack (14) sowohl am reserpinisierten als auch am nicht reserpinisierten linken Meerschweinchenvorhof möglicherweise auch eine Steigerung des zellulären cAMP-Gehaltes durch eine Hemmung der Phosphordiesterase durch Triamteren in Frage.

5. Zusammenfassung

An isolierten Herzmuskelpräparaten wurde unter Zuhilfenahme eines elektronischen Zeitmessers zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer festgestellt:

1. Triamteren und dessen Metabolit p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester führen am Meerschweinchenpapillarmuskel zu einer signifikanten Verbreiterung des Aktionspotentials, die u.a. als erhöhter Kalziumeinstrom in die Zelle gedeutet werden kann.
2. Ein signifikanter Unterschied in der Verbreiterung des Aktionspotentials bei 30% und 90% Repolarisation zwischen reserpinisiertem und nicht reserpinisiertem Meerschweinchenpapillarmuskel besteht nicht.
3. Die isometrische Kontraktionskraft des reserpinisierten Meerschweinchenpapillarmuskels ist bei größeren Konzentrationen als 100 µmol/l Triamteren signifikant geringer als ohne Reserpinvorbehandlung.
4. Am linken Vorhof führt Triamteren zu einer deutlich stärkeren Aktionspotentialverbreiterung als p-Hydroxytriamterenschwefelsäureester.
5. Bezüglich der isometrischen Kontraktionskraft besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem reserpinisierten und dem nicht reserpinisierten Vorhof.

6. Literaturverzeichnis

1. Coughlin R.F.
   Discoll F.F.
   Operational Amplifiers and Integrated Circuits.
   Prentice-Hall Inc.
   New Jersey, 1977

2. Faulkenberry L.M.
   An Introduction to Operational Amplifiers.
   John Wiley, New York, 1977

3. Gößler R.
   Miniaturzähler für Frequenz- und Periodendauer.
   Funkschau 7 271-276 (1976)

4. Goovaerts H.G.
   et al.
   Ein einfaches Messgerät zur Bestimmung der Aktionspotentialdauer.
   Biomedizinische Technik
   24 78-79 (1979)

5. Güttler K.
   Klaus W.
   Land E.
   Cardiac effects of triamteren.
   Abstr. Venezia joint meeting
   Germ. Ital. Pharmacol.
   197 (1977)

6. Greeff K.
Noack E.
Zum Mechanismus der kardialen, positiv inotropen Wirkung von Triamteren.
Arzneim.Forsch./Drug.Res.
29,619-622 (1979)

7. Greeff K.
Schumacher P.
Vergleich der kardialen Wirkung von Triamteren und dessen Phase II Metaboliten p-Hydroxytriamteren-schwefelsäureester.
Arzneim.Forsch./Drug.Res.
29,705-706 (1979)

8. Inui J.
Miura Y.
Imamura H.
A convenient system for online digital measuring of the cardiac action potential and its application.
Folia pharmacol. japon.
73, 143-150.(1977)

9. Knauf H.
Mutschler E.
Völger K.D.
Wais U.
Pharmakologische Wirksamkeit von Phase I und Phase II Metaboliten des Triamteren.
Arzneim.Forsch./Drug.Res.
28,1417-1420 (1978)

10. Lab M.J.
Child R.K.
An automatic cardic action potential meter.
Am. J.Physiol. 236(1),183-188 (1979)

11. Lüderitz B.
Naumann d'
Alnoncourt C.
Wirkung von Diuretika auf die Erregbarkeit des Herzens.
In : Diuretika, Hrsg. F.Krück
A.Schrey, Springer Berlin, Heidelberg, New York 1980

12. Lüderitz B.
Naumann d'
Alnoncourt C.
Thomas E.
Steinbeck G.
Elektrophysiologische Untersuchungen über kardiale Wirkungen von Diuretika.
Verh. Dtsch.Ges. Kreislaufforsch.
41, 305-310 (1975)

13. Meyrberg R.J.
Stewart J.W.
Ross S.M.
Hoffmann B.F.
On line measurement of duration of cardic actionpotentials and refraktory periods.
J.Appl. Physiol. 28, 92-93 (1970)

14. Schumacher P.
Noack E.
The effect of triamteren on contraction force, PDE-aktivity and cAMP-content of isolated arterial preparations.
Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol
Suppl. to 311 R152 (1980)

15. Tietze U.
Schenk Ch.
Halbleiterschaltungstechnik
5. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1980)

Herrn Prof. Dr. med. K. Greeff danke ich für die Förderung der Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. rer nat. Dr. med. U. Borchard danke ich für die Anleitung und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Untersuchungen.

Lebenslauf

Geboren am	13.3.53 in Ratingen
Volksschulbesuch	04.59 bis 03.64
Realschulbesuch	04.64 bis 07.70
Praktikum und Fachoberschule	09.70 bis 07.72
Studium der Elektro- und Verfahrenstechnik	WS 72/73 bis WS 75/76
Ingenieurtätigkeit	09.75 bis 12.76
Medizinstudium	vom SS 76 an

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen